



4

Patent  
Attorney's Docket No. 016800-451

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of	)	
	)	
Jean-Michel BERNARDON et al.	)	Group Art Unit: 1614
	)	
Application No.: 09/933,818	)	Examiner: Unassigned
	)	
Filed: August 22, 2001	)	
	)	
For: PPAR RECEPTOR ACTIVATOR	)	
COMPOUNDS FOR TREATING	)	
CUTANEOUS	)	
DISORDERS/AFFLICTIONS	)	
	)	

**CLAIM FOR CONVENTION PRIORITY**

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign application in the following foreign country is hereby requested, and the right of priority provided in 35 U.S.C. § 119 is hereby claimed:

FRANCE Patent Application No. 99/16270

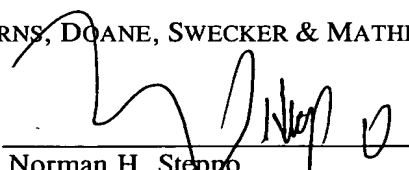
Filed: December 22, 1999

In support of this claim, enclosed is a certified copy of said prior foreign application. Said prior foreign application was referred to in the oath or declaration. Acknowledgment of receipt of the certified copy is requested.

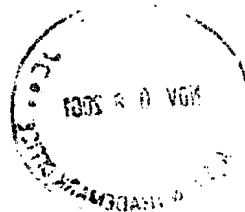
Respectfully submitted,

BURNS, DOANE, SWECKER & MATHIS, L.L.P.

Date: November 8, 2001

By:   
Norman H. Stepp  
Registration No. 22,716

P.O. Box 1404  
Alexandria, Virginia 22313-1404  
(703) 836-6620



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**BEST AVAILABLE COPY**



5

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **16 OCT. 2000**

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS Cédex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 59 30

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE <b>22 DEC 1999</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>9916270</b> DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>22 DEC 1999</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE  <b>L'OREAL - D.P.I.</b> <b>C. ANDRAL</b> <b>6, rue Bertrand Sincholle</b> <b>92585 CLICHY CEDEX</b>	
<b>Vos références pour ce dossier</b> <i>(facultatif)</i> <b>0A99384/IA</b>			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date : / / N° _____ Date : / /	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date : / /	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> <b>Utilisation de composés polycycliques aromatiques en tant qu'activateurs des récepteurs de type PPARs dans une composition cosmétique ou pharmaceutique</b>			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date / / Pays ou organisation _____ N° _____ Date / / Pays ou organisation _____ N° _____ Date / / <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		<b>GALDERMA RESEARCH &amp; DEVELOPMENT, S.N.C.</b>	
Prénoms			
Forme juridique		<b>S.N.C.</b>	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	<b>Sophia Antipolis - 635, route des Lucioles</b>	
	Code postal et ville	<b>06560</b>	<b>VALBONNE</b>
Pays		<b>FRANCE</b>	
Nationalité		<b>FRANCAISE</b>	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>			
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>			
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

**22 DEC 1999**

LIEU

**75 INPI PARIS**

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

**9916270**

DB 540 W / 260899

**Vos références pour ce dossier :**  
(facultatif)

**OA99384/IA**

**6 MANDATAIRE**

Nom

**ANDRAL**

Prénom

**Christophe**

Cabinet ou Société

**L'OREAL**

N° de pouvoir permanent et/ou  
de lien contractuel

Adresse

Rue

**6, rue Bertrand Sincholle**

Code postal et ville

**92585**

**CLICHY CEDEX**

N° de téléphone (facultatif)

**01.47.56.80.65**

N° de télécopie (facultatif)

**01.47.56.73.88**

Adresse électronique (facultatif)

**7 INVENTEUR (S)**

Les inventeurs sont les demandeurs

☐ Oui

☒ Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée

**8 RAPPORT DE RECHERCHE**

**Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)**

Établissement immédiat  
ou établissement différé

☒

☐

Paiement échelonné de la redevance

**Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques**

☐ Oui

☒ Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX  
DES REDEVANCES**

**Uniquement pour les personnes physiques**

☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)

☐ Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):

Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite»,  
indiquez le nombre de pages jointes

**10 SIGNATURE DU DEMANDEUR  
OU DU MANDATAIRE**  
(Nom et qualité du signataire)

**VISA DE LA PRÉFECTURE  
OU DE L'INPI**

**Christophe ANDRAL**

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

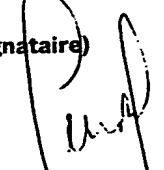
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° .../...

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

09 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		OA99384/IA	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		9916270	
<b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> Utilisation de composés polycycliques aromatiques en tant qu'activateurs des récepteurs de type PPARs dans une composition cosmétique ou pharmaceutique			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C. Sophia Antipolis 635, Route de Valbonne 06560 VALBONNE FRANCE			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
<b>Nom</b>		BERNARDON	
<b>Prénoms</b>		Jean-Michel	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	21, Chemin Plan Bergier	
	<b>Code postal et ville</b>	06650	LE ROURET
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>Nom</b>		MICHEL	
<b>Prénoms</b>		Serge	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	757, Route de Valbonne Cidex 25 Bis	
	<b>Code postal et ville</b>	06330	ROQUEFORT LES PINS
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>Nom</b>			
<b>Prénoms</b>			
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>		
	<b>Code postal et ville</b>		
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)			
Christophe ANDRAL 14/01/2000			

**DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS**

[illegible]

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention «R.M.» (revendications modifiées).



La présente invention concerne une utilisation de composés pour la fabrication  
5 d'une composition destinée à traiter des désordres cutanés tels que des désordres de la fonction barrière et plus particulièrement les désordres de la sécrétion des lipides épidermiques, les photo-dermatoses, ou des ulcères ; et/ou des troubles du métabolisme des lipides.

10 La présente invention concerne également un procédé de traitement cosmétique pour restaurer la fonction barrière et plus particulièrement pour réguler le métabolisme des lipides cutanés caractérisé en ce qu'on applique sur la peau une composition comprenant au moins un composé de formule (I), et plus particulièrement en tant qu'activateur des récepteurs de type PPARs.

15 De manière tout à fait surprenante et inattendue, la Demanderesse a trouvé que certains composés décrits dans les demandes de brevet EP 722 928 comme composés ayant une action antiproliférative ont une activité marquée vis à vis de la transactivation des récepteurs de type PPARs.

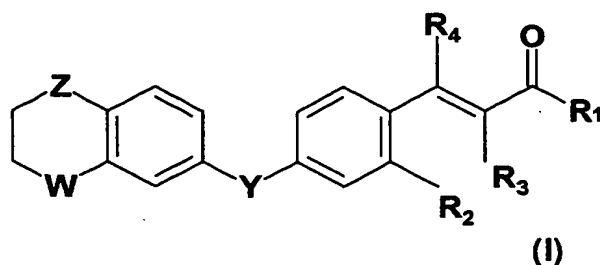
20 Cette découverte est à la base de la présente invention.

La présente invention a donc trait à une utilisation d'une quantité efficace d'au moins un composé, et plus particulièrement en tant qu'activateurs des récepteurs  
25 de type PPARs, pour la fabrication d'une composition destinée à traiter des désordres cutanés tels que des désordres de la fonction barrière et plus particulièrement les désordres de la sécrétion des lipides épidermiques, les photo-dermatoses, ou des ulcères; et/ou des troubles du métabolisme des lipides.

30 La présente invention concerne également un procédé de traitement cosmétique pour restaurer la fonction barrière et plus particulièrement pour réguler le

métabolisme des lipides cutanés caractérisé en ce qu'on applique sur la peau une composition comprenant au moins un composé de formule (I), et plus particulièrement en tant qu'activateur des récepteurs de type PPARs.

5 Ces composés présentent une formule générale (I):



dans laquelle

$R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-OR_5$

$R_5$  ayant les significations données ci-après,

10

$R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

$R_3$  et  $R_4$  identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur,

15

étant entendu que  $R_2$  et  $R_3$  pris ensemble peuvent former avec le cycle benzénique adjacent un cycle naphthalénique,

Y représente un atome d'oxygène, un radical  $S(O)_n$ , ou un radical  $N-R_6$

20

n et  $R_6$  ayant les significations données ci-après,

Z et W, identiques ou différents, représentent  $-CR_7R_8-$ ,  $-O-$ , ou  $-S(O)_m$ ,

m,  $R_7$  et  $R_8$  ayant les significations données ci-après,

25

$R_5$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un radical mono ou polyhydroxyalkyle,

$R_6$  représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur,

$R_7$  et  $R_8$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

- 5     $n$  représente 0, 1 ou 2,  
       $m$  représente 0, 1 ou 2,  
      ainsi que leurs sels, et leurs analogues chiraux.

10    Selon la présente invention, on entend par radical alkyle inférieur un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle et hexyle.

15    Parmi les radicaux alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on peut notamment citer les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

20    Par radical monohydroxyalkyle, on entend un radical ayant 1 à 6 atomes de carbone et de préférence ayant de 2 à 3 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

25    Par radical polyhydroxyalkyle, on entend un radical contenant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles, tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

30    Parmi les composés de formule (I) ci-dessus, on peut notamment citer les suivants:

Composé 1 : acide 6-(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yloxy)-naphthalene-2-carboxylique

35    Composé 2 : acide 3-[4-(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yloxy)-phenyl]-acrylique

Composé 3 : acide 6-(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylsulfanyl)-naphthalene-2-carboxylique

Composé 4 : 3-[4-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yloxy)-phenyl]-but-2-énoïque

- 5 Composé 5 : acide 6-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-naphthalene-2-carboxylique

Selon la présente invention le composé de formule (I) plus particulièrement utilisé est le composé 3 : l'acide 6-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylsulfanyl)-naphthalene-2-carboxylique.

10

Les composés de formule (I) peuvent être notamment obtenus par les procédés de préparation décrits dans la demande de brevet EP 722 928.

- 15 Les composés de l'invention présentent des propriétés d'activation des récepteurs de type PPARs. Les récepteurs de type PPARs sont des récepteurs qui appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires stéroïdiens.

Par activateur des récepteurs de type PPARs, on entend selon l'invention tout composé qui présente dans un test de transactivation, tel que décrit dans Klier et al., Nature 358, 771-774, 1992, une AC50 inférieure ou égale à 10  $\mu$ M. De préférence, l'activateur des récepteurs de type PPAR présente une AC50 inférieure ou égale à 2  $\mu$ M et avantageusement inférieure ou égale à 1  $\mu$ M.

20

- 25 Une AC50 est la concentration en composé "activateur" nécessaire pour présenter 50% de l'activité d'une molécule de référence. Cette activité est déterminée à l'aide d'une enzyme (luciférase) rapporteuse de l'activation due au composé via un des récepteurs PPARs.

- 30 L'activité des récepteurs de type PPARs a fait l'objet de nombreuses études. On peut citer à titre indicatif la publication intitulée "Differential Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Subtypes During the Differentiation of Human Keratinocytes", Michel Rivier et al., J. Invest. Dermatol 111, 1998, p 1116-

1121, dans laquelle sont répertoriées un grand nombre de références bibliographiques concernant les récepteurs de type PPARs.

5 L'utilisation des activateurs des récepteurs de type PPAR- $\alpha$  pour restaurer la fonction barrière et plus particulièrement les désordres de la sécrétion des lipides épidermiques, promouvoir la différenciation et inhiber la prolifération épidermique a été décrite dans la demande de brevet internationale WO 98/32444.

De plus, l'utilisation des activateurs des récepteurs de type PPAR- $\alpha$  et/ou PPAR- $\gamma$  pour traiter les désordres cutanés liés à une anomalie de la différenciation des  
10 cellules épidermiques a été décrite dans la publication de Michel Rivier et al., J. Invest. Dermatol 111, 1998, p 1116-1121.

Il a également été décrit dans la demande de brevet WO 96/33724 que des composés sélectifs des PPAR $\gamma$ , tels qu'une prostaglandine-J2 ou -D2 sont des  
15 actifs potentiels pour le traitement de l'obésité et du diabète.

Les compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) sont donc destinées au traitement des désordres cutanés tels que des désordres de la fonction barrière et plus particulièrement les désordres de la  
20 sécrétion des lipides épidermiques, les photo-dermatoses ou des ulcères; et/ou des troubles du métabolisme des lipides.

Parmi les désordres de la fonction barrière et plus particulièrement les désordres de la sécrétion des lipides épidermiques on peut citer notamment, les désordres  
25 de la peau des enfants prématurés nés avant 33 semaines, les fissures labiales, ou les bulles suite à friction mécanique.

Parmi les ulcères, on peut citer notamment les ulcères et érosions dus à des brûlures chimiques ou thermiques, les désordres bulleux, ou les troubles  
30 vasculaires ou ischémie incluant les ulcères veineux, artériels, emboliques ou diabétiques.

Parmi les affections du métabolisme des lipides, on peut citer l'obésité, l'hyperlipidémie, ou le diabète non insulino-dépendant.

5 L'administration de la composition selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale ou topique. De préférence, la composition pharmaceutique est conditionnée sous une forme convenant à une application par voie topique.

10 Par voie entérale, la composition, plus particulièrement la composition pharmaceutique, peut se présenter sous formes de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, la composition peut se présenter sous forme de solutions ou suspensions pour perfusion ou pour injection.

15 Les composés sont utilisés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,001 mg/kg à 100 mg/kg en poids corporel en 1 à 3 prises.

20 Par voie topique, la composition pharmaceutique selon l'invention est plus particulièrement destinée au traitement de la peau et des muqueuses et peut se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elle peut également se présenter sous forme de microsphères ou  
25 nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patchs polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Cette composition par voie topique peut se présenter soit sous forme anhydre, soit sous forme aqueuse.

30 Les composés sont utilisés par voie topique à une concentration généralement comprise entre 0,001 % et 10 % en poids, de préférence entre 0,01 et 1 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et plus particulièrement pour restaurer la fonction barrière et plus particulièrement pour réguler et/ou restaurer le métabolisme des lipides cutanés. Par rapport aux produits connus antérieurement, ces composés de formule (I) ont l'avantage de présenter en plus d'autres propriétés intéressantes, notamment des propriétés anti-inflammatoires ou apaisantes, ce qui en fait des composés moins irritants et donc mieux tolérés.

10

La composition cosmétique selon l'invention contenant, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou l'un de ses sels, peut se présenter notamment sous forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampoing.

La concentration en composé de formule (I) dans les compositions cosmétiques est comprise entre 0,001 et 3 % en poids.

20

D'autres caractéristiques, aspects, objets et avantages de l'invention apparaîtront encore plus clairement à la lecture de la description qui va suivre, ainsi que des divers exemples concrets, mais nullement limitatifs, destinés à l'illustrer.

Les compositions telles que décrites précédemment peuvent bien entendu en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émollients; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des

agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des antibactériens, des caroténoïdes et, notamment, le  $\beta$ -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés; les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-triynoïque, leurs esters et  
5 amides et enfin les rétinoïdes.

Ces compositions peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs  
10 d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants, tels que l' $\alpha$ -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

15 Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir le ou les éventuels composés à ajouter à ces compositions de telle manière que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la présente invention ne soient pas ou substantiellement pas altérées par l'addition envisagée.

20 On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples de résultats de tests biologiques de composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés. Dans ce qui suit ou ce qui précède, les pourcentages sont donnés en poids sauf mention contraire.

25

### **EXEMPLE 1**

Dans cet exemple, on a illustré divers résultats de tests biologiques qui montrent les propriétés de transactivation des récepteurs PPARs des composés de  
30 l'invention.



Les exemples comparatifs correspondent à des composés qui sont décrits dans la demande de brevet EP 722 928 mais qui ne vérifient pas les conditions des composés de formule (I).

- 5 Les tests biologiques effectués correspondent à ceux décrits dans la demande. La méthode utilisée pour déterminer les AC50 est celle décrite dans Kliewer et al., Nature 358, 771-774, 1992. Ainsi, le pouvoir activateur via PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  ou PPAR- $\delta$ , de molécules peut être évalué avec un test de transactivation dans lequel les cellules HeLa ont été cotransfectées par un vecteur d'expression  
10 codant pour ces récepteurs et un plasmide rapporteur contenant un élément de réponse PPRE cloné en amont d'une partie d'un promoteur du virus SV40 et du gène luciférase. Les cellules cotransfectées sont traitées pendant 24 heures avec les molécules à tester et l'activité de la luciférase est déterminée par luminescence.

15

La référence 1, molécule de référence des PPAR- $\alpha$  est l'acide [4-Chloro-6(2,3-dimethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylsulfanyl]acétique;

La référence 2, molécule de référence des PPAR- $\delta$  et PPAR- $\gamma$  est la 5-{4[2-(methyl-pyridin-2-yl-amino)-éthoxy]-benzyl}-thiazolidine-2,4-dione;

20

L'exemple comparatif 1 est le 2-Methyl-4-[4-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yloxy)-benzylidene]-4H-oxazol-5-one.

L'exemple comparatif 2 est l'acide 2-Acetylamino-3-[4-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yloxy)-phenyl]-acrylique.

25

Les résultats obtenus dans les tests de transactivation des récepteurs de type PPARs sont regroupés dans le tableau suivant :

30

composés	$\alpha$	$\gamma$	$\beta$
Référence 1	100*(1,4)**	n.a	n.a
Référence 2	n.a	100(0,07)	100(0,13)
Composé 1	18	23	152 (0,7)
Composé 2	12	18	204 (0,9)
Composé 3	24	40	172 (0,2)
Composé 4	12	0	56
Composé 5	25	69	328 (7)
Exemple comparatif 1	5	0	7
Exemple comparatif 2	7	4	0

n.a signifie non actif

\* % d'activation

()\*\* AC<sub>50</sub> en  $\mu$ M

- 5 Ces résultats montrent l'activation des composés de l'invention pour les différents sous-types de récepteurs de type PPARs : PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\beta$ , et PPAR- $\gamma$ .

## **EXEMPLE 2**

10 Dans cet exemple, on a illustré diverses formulations concrètes à base des composés selon l'invention.

### **A- VOIE ORALE**

(a) Comprimé de 0,2 g

- |    |                        |         |
|----|------------------------|---------|
| 15 | - Composé 1            | 0,001 g |
|    | - Amidon               | 0,114 g |
|    | - Phosphate bicalcique | 0,020 g |

- Silice	0,020 g
- Lactose	0,030 g
- Talc	0,010 g
- Stéarate de magnésium	0,005 g

5

## (b) Suspension buvable en ampoules de 5 ml

- Composé 5	0,001 g
- Glycérine	0,500 g
- Sorbitol à 70%	0,500 g
- Saccharinate de sodium	0,010 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,040 g
- Arome qs	
- Eau purifiée qsp	5 ml

10

15

## (c) Comprimé de 0,8 g

- Composé 2	0,500 g
- Amidon prégélatinisé	0,100 g
- Cellulose microcristalline	0,115 g
- Lactose	0,075 g
- Stéarate de magnésium	0,010 g

20

## (d) Suspension buvable en ampoules de 10 ml

- Composé 4	0,200 g
- Glycérine	1,000 g
- Sorbitol à 70%	1,000 g
- Saccharinate de sodium	0,010 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,080 g
- Arome qs	
- Eau purifiée qsp	10 ml

25

30

**B- VOIE TOPIQUE****(a) Onguent**

5	- Composé 1	0,020 g
	- Myristate d'isopropyle	81,700 g
	- Huile de vaseline fluide	9,100 g
	- Silice ("Aérosil 200" vendue par DEGUSSA)	9,180 g

**(b) Onguent**

10	- Composé 2	0,300 g
	- Vaseline blanche codex            qsp	100 g

**(c) Crème Eau-dans-Huile non ionique**

15	- Composé 1	0,100 g
	- Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles ("Eucerine anhydre" vendu par BDF)	39,900 g
	- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
	- Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
	- Eau déminéralisée stérile            qsp	100 g

20

**(d) Lotion**

25	- Composé 3	0,100 g
	- Polyéthylène glycol (PEG 400)	69,900 g
	- Ethanol à 95%	30,000 g

25

**(e) Onguent hydrophobe**

30	- Composé 5	0,300 g
	- Miristate d'isopropyle	36,400 g
	- Huile de silicone ("Rhodorsil 47 V 300" vendu par RHONE-POULENC)	36,400 g
	- Cire d'abeille	13,600 g
	- Huile de silicone ("Abil 300.000 cst" vendu	

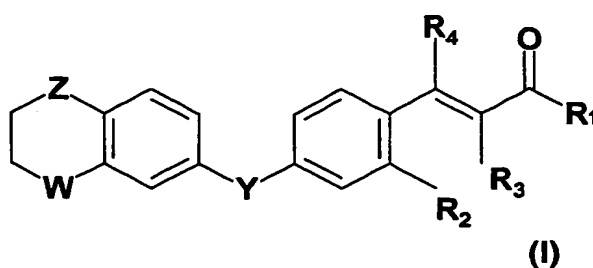
par GOLDSCHMIDT)                      qsp                      100 g

(f) Crème Huile-dans-Eau non ionique

	- Composé 2		1,000 g
5	- Alcool cétylique		4,000 g
	- Monostéarate de glycérole		2,500 g
	- Stéarate de PEG 50		2,500 g
	- Beurre de karité		9,200 g
	- Propylène glycol		2,000 g
10	- Parahydroxybenzoate de méthyle		0,075 g
	- Parahydroxybenzoate de propyle		0,075 g
	- Eau déminéralisée stérile	qsp	100 g

## REVENDECATIONS

- 1- Utilisation d'une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) pour la  
 5 fabrication d'une composition destinée à traiter des désordres cutanés tels que des désordres de la fonction barrière et plus particulièrement les désordres de la sécrétion des lipides épidermiques, les photo-dermatoses ou des ulcères ; et/ou des troubles du métabolisme des lipides, ce composé présentant une formule générale (I) :



10

dans laquelle

$R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-OR_5$

$R_5$  ayant les significations données ci-après,

- 15  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

$R_3$  et  $R_4$  identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur,

- 20 étant entendu que  $R_2$  et  $R_3$  pris ensemble peuvent former avec le cycle benzénique adjacent un cycle naphthalénique,

Y représente un atome d'oxygène, un radical  $S(O)_n$ , ou un radical  $N-R_6$

n et  $R_6$  ayant les significations données ci-après,

25

Z et W, identiques ou différents, représentent  $-CR_7R_8-$ ,  $-O-$ , ou  $-S(O)_m$ ,

m,  $R_7$  et  $R_8$  ayant les significations données ci-après,

$R_5$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un radical mono ou polyhydroxyalkyle,

$R_6$  représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur,

5

$R_7$  et  $R_8$  identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur,

$n$  représente 0, 1 ou 2,

10

$m$  représente 0, 1 ou 2,

ainsi que leurs sels, et leurs analogues chiraux.

2- Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les composés de formule (I) sont utilisés en tant qu'activateurs des récepteurs de type PPARs.

15

3- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les composés de formule (I) se présentent sous forme de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

20

4- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les radicaux alkyles inférieurs sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle et hexyle.

25

5- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 20 atomes de carbone sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

30

6- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les radicaux monohydroxyalkyles sont choisis dans le

groupe constitué par les radicaux 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

7- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les radicaux polyhydroxyalkyles sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

8- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée par le fait que les composés sont choisis dans le groupe constitué par :

Composé 1 : acide 6-(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yloxy)-naphthalene-2-carboxylique

Composé 2 : acide 3-[4-(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yloxy)-phenyl]-acrylique

Composé 3 : acide 6-(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylsulfanyl)-naphthalene-2-carboxylique

Composé 4 : 3-[4-(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yloxy)-phenyl]-but-2-énoïque

Composé 5 : acide 6-(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-naphthalene-2-carboxylique

9- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le composé correspondant à la formule (I) est l'acide 6-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylsulfanyl)-naphthalene-2-carboxylique.

10- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les désordres de la fonction barrière et plus particulièrement les désordres de la sécrétion des lipides épidermiques sont les désordres de la peau des enfants prématurés nés avant 33 semaines, les fissures labiales, ou les bulles suite à friction mécanique.



11- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les ulcères sont les ulcères et érosions dus à des brûlures chimiques ou thermiques, les désordres bulleux, ou les troubles vasculaires ou ischémie incluant les ulcères veineux, artériels, emboliques ou diabétiques.

5

12- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les troubles du métabolisme des lipides sont l'obésité, l'hyperlipidémie, ou le diabète non insulino-dépendant.

10 13- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les composés de formule (I) sont combinés avec d'autres composés à activité de type rétinoïde, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des  $\alpha$ -hydroxy ou  $\alpha$ -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques.

15

14- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition est administrée par voie entérale ou parentérale.

20 15- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que la composition est administrée par voie topique ou oculaire.

25 16- Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les composés de formule (I) sont utilisés à une concentration comprise entre 0,001% et 10% en poids par rapport au poids total de la composition.

30 17- Procédé de traitement cosmétique pour restaurer la fonction barrière et plus particulièrement pour réguler le métabolisme des lipides cutanés caractérisé en ce qu'on applique sur la peau une composition comprenant au moins un composé de formule (I) dans une quantité efficace.

18- Procédé de traitement cosmétique pour restaurer la fonction barrière et plus particulièrement pour réguler le métabolisme des lipides cutanés caractérisé en ce qu'on applique sur la peau une composition comprenant au moins un composé de formule (I) en tant qu'activateur des récepteurs de type PPARs dans  
5 une quantité efficace.

19- Procédé de traitement cosmétique selon l'une quelconque des revendications 17 ou 18, caractérisée en ce que la concentration en composés de formule (I) est comprise entre 0,001% et 3% en poids par rapport à l'ensemble de la  
10 composition.

$R_7$  et  $R_8$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

$n$  représente 0, 1 ou 2,

5  $m$  représente 0, 1 ou 2,

ainsi que leurs sels, et leurs analogues chiraux. Les composés de formule (I) peuvent se présenter sous forme de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

10 Selon la présente invention, on entend par radical alkyle inférieur un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle et hexyle.

Parmi les radicaux alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone,  
15 on peut notamment citer les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

Par radical monohydroxyalkyle, on entend un radical ayant 1 à 6 atomes de carbone et de préférence ayant de 2 à 3 atomes de carbone, notamment un  
20 radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

Par radical polyhydroxyalkyle, on entend un radical contenant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles, tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le  
25 reste du pentaérythritol.

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus, on peut notamment citer les suivants:

30 Composé 1 : acide 6-(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yloxy)-naphthalene-2-carboxylique

Composé 2 : acide 3-[4-(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yloxy)-phenyl]-acrylique

35 Composé 3 : acide 6-(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylsulfanyl)-naphthalene-2-carboxylique

Parmi les affections du métabolisme des lipides, on peut citer l'obésité, l'hyperlipidémie, ou le diabète non insulino-dépendant.

5 L'administration de la composition selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale topique, ou oculaire. De préférence, la composition pharmaceutique est conditionnée sous une forme convenant à une application par voie topique.

10 Par voie entérale, la composition, plus particulièrement la composition pharmaceutique, peut se présenter sous formes de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, la composition peut se présenter sous forme de solutions ou suspensions pour  
15 perfusion ou pour injection.

Les composés sont utilisés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,001 mg/kg à 100 mg/kg en poids corporel en 1 à 3 prises.

20

Par voie topique, la composition pharmaceutique selon l'invention est plus particulièrement destinée au traitement de la peau et des muqueuses et peut se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de  
25 suspensions. Elle peut également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Cette composition par voie topique peut se présenter soit sous forme anhydre, soit sous forme aqueuse.

30 Les composés sont utilisés par voie topique à une concentration généralement comprise entre 0,001 % et 10 % en poids, de préférence entre 0,01 et 1 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

- agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des antibactériens, des caroténoïdes et, notamment, le  $\beta$ -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés; les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-triynoïque, leurs esters et amides et enfin les rétinoïdes. Les composés de formule (I) peuvent également être combinés avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des  $\alpha$ -hydroxy ou  $\alpha$ -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques.
- 10 Ces compositions peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants, tels que l' $\alpha$ -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.
- 15

Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir le ou les éventuels composés à ajouter à ces compositions de telle manière que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la présente invention ne soient pas ou substantiellement pas altérées par l'addition envisagée.

20

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples de résultats de tests biologiques de composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés. Dans ce qui suit ou ce qui précède, les pourcentages sont donnés en poids sauf mention contraire.

25

### **EXEMPLE 1**

- 30 Dans cet exemple, on a illustré divers résultats de tests biologiques qui montrent les propriétés de transactivation des récepteurs PPARs des composés de l'invention.



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**